

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N° 596

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Lionel CHAUVÉ

Né le 10 février 1933 à CHAMESSON (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'UTILISATION DE LA POUDRE
D'ETHIONAMIDE

DANS LE TRAITEMENT DES FISTULES TUBERCULEUSES
ET DES ACCIDENTS LOCO-REGIONAUX DU B.C.G.

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Lionel CHAUVÉ

Né le 10 février 1933 à CHAMESSON (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'UTILISATION DE LA POUDRE
D'ETHIONAMIDE

DANS LE TRAITEMENT DES FISTULES TUBERCULEUSES
ET DES ACCIDENTS LOCO-REGIONAUX DU B.C.G.

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Fech (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) GOUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) COUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DESAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-BALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAGLIVO Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUIH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICNET (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (M.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) GATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLANTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electre-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)		
Obstétrique	MUSSET (R.) ROSEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152008_0008

A Monsieur le Professeur G. BROUET

Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé CHASSAGNE

Médecin des Hôpitaux

Notre Maître

Qui nous a guidé dans ce travail.

Avec nos très vifs remerciements.

A nos Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur HEPP Jacques

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie.

Monsieur le Professeur Agrégé MERCADIER Maurice

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie.

Monsieur le Docteur BLANCHON Pierre

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur KOURILSKY Raoul

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur RAMBERT Paul

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur BOLGERT Marc

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur LENEGRE Jean

Médecin des Hôpitaux.

INTRODUCTION

Le pouvoir bactéricide et la faible solubilité dans les milieux organiques de l'éthionamide laissaient espérer une bonne activité de ce corps en applications locales.

Cette étude a pour but de préciser cette activité dans le traitement local des fistules tuberculeuses et des accidents loco-régionaux du B.C.G. . Elle a été faite sur les cas relevés dans le service de notre Maître, le Professeur Agrégé CHASSAGNE : il s'agit d'adénopathies tuberculeuses fistulisées et d'accidents du B.C.G. ; et sur les cas retrouvés dans la littérature : complexe cutanéoganglionnaire de primo-infection, adénopathies fistulisées, fistules tuberculeuses d'autre origine.

Dans un souci de définition et de précision, il nous a semblé bon d'étudier d'abord :

- dans un premier chapitre, la composition chimique de l'éthionamide,
- dans un deuxième chapitre, les adénopathies tuberculeuses, leur évolution vers la fistulisation, les fistules tuberculeuses d'autre origine,
- dans un troisième chapitre, les accidents loco-régionaux du B.C.G.
- un quatrième chapitre comprendra les observations et leur discussion.

CHAPITRE I

L'ETHIONAMIDE

L'éthionamide a été synthétisée par D. LIBERMANN (31) en 1956, à la suite de toute une série de travaux sur les dérivés de la pyridine, commencée en 1947 avec l'étude du Nicotinamide, par CHORINE.

CHORINE (14) montre, en effet, en 1945, que la nicotinamide a une action légère, mais certaine, sur la tuberculose expérimentale.

LEVADITI et GIRARD (24), en 1950, étudient l'activité de la thio-semicarbazone de l'aldéhyde nicotinique.

En 1951, GRUNBERG et LEIWANT (24) étudient la thiosemicarbazone de l'aldéhyde iso-nicotinique.

Les découvertes de LEVADITI et GIRARD d'une part, de GRUNBERG et LEIWANT d'autre part, mettent sur la voie de la découverte de l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou I.N.H.

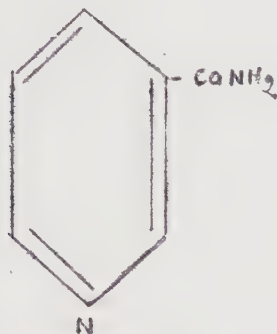
Les remarquables propriétés de l'I.N.H. ont alors orienté nombre de chercheurs vers les corps ayant la même structure que l'I.N.H., c'est à dire les dérivés de la pyridine.

En particulier le thio-isonicotinamide synthétisé par GARDNER, WENIS, LEE (20) en 1951, est étudié à peu près à la même époque par trois équipes : GRUNBERG et SCHNITZER (25), MELTZER, LEWIS et KING (38), N. RIST et Madame GRUMBACH (44). Tous ces chercheurs remarquent l'activité du thio-isonicotinamide, mais cette activité apparaît négligeable à côté de celle de l'I.N.H. et les études ne sont pas poursuivies très longtemps.

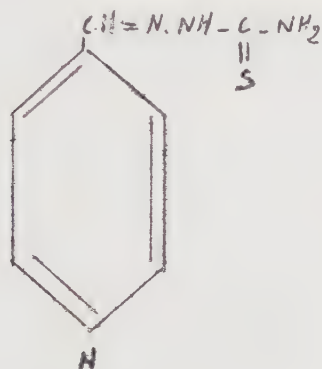
Cependant, en 1955, devant l'apparition de souches de bacilles de Koch isoniazido-résistantes, N. RIST et Mme F. GRUMBACH décident de reprendre l'étude du thio-isonicotinamide. Ils sont rapidement frappés par la plus grande activité de ce corps in vivo qu'in vitro. Ceci les amène à penser que l'activité in vivo est due à une modification in vivo de ce corps. Ils se proposent alors d'en étudier systématiquement les dérivés. En fait, de telles modifications avaient déjà été tentées par l'équipe MELTZER, LEWIS, KING en 1951, mais leurs substitutions portaient sur l'azote de l'amide, et les produits obtenus, méthylés, diméthylés, ou propylés, n'étaient pas plus actifs que le produit d'origine.

Cette fois, N. RIST, Madame GRUMBACH et D. LIBERMANN (44) se proposent d'étudier les dérivés de substitution sur le noyau, bien que la même opération, tentée sur le noyau de l'I.N.H. n'ait pas été fructueuse, et le premier dérivé synthétisé, le dérivé méthylé en α se montre 8 fois plus actif in vitro et 2 fois plus actif in vivo que le thio-isonicotinamide dont on était parti. D. LIBERMANN synthétise alors les dérivés α -éthyl, α -propyl, et α -n-butyl. Ces trois corps se montrant 32 fois plus actifs in vitro et 4 fois plus actifs in vivo que la thio-isonicotinamide. Pour des raisons de facilité de synthèse, c'est l' α éthyl-thio-isonicotinamide ou éthionamide ou 1314 TH qui fut retenu pour les essais cliniques.

Amide nicotinique



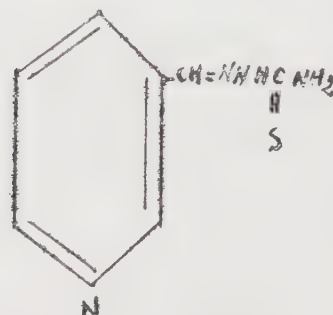
Thiosemicarbazone de
l'aldéhyde isonicotinique



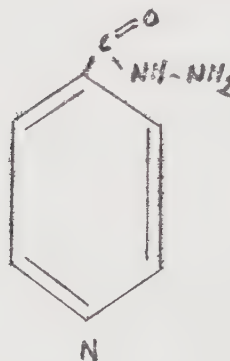
Thio-iso-nicotinamide



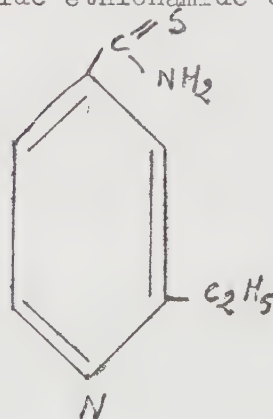
Thiosemicarbazone de
l'aldéhyde nicotinique



Hydrazide de l'acide
isonicotinique



α éthyl-thio-iso-nicoti-
namide éthionamide ou 1314 TH



Propriétés physico-chimiques

L'éthionamide est donc, comme l'I.N.H., un dérivé de la pyridine. Mais ce n'est pas un dérivé de l'I.N.H.

Son poids moléculaire est de 166,24. Il se présente sous forme de petits cristaux jaunes, d'odeur nulle ou nauséuse. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et l'éther sulfurique, peu soluble dans l'acétone, le chloroforme, le dichloréthane, soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'éthylène glycol, la pyridine. Son point de fusion est compris entre 161 et 164°.

A l'état pulvérulent, l'éthionamide est stable et ne subit aucune transformation pendant 4 mois à température et humidité ambiantes. Il s'altère en milieu humide et chaud, en moins d'un mois.

Activité antituberculeuse expérimentale

Nous étudierons surtout l'activité in vitro. Elle a été précisée par N. RIST et Mme GRUMBACH et collaborateurs (43-44).

La concentration inhibitrice varie considérablement avec le milieu.

En milieu de YOUNG, au sérum de boeuf, la croissance de la souche H₃₇Rvensemencée à raison de 0,01 mg de bacilles par 5 ml. de milieu, est inhibée par les concentrations de 0,6 γ par ml. au 6ème jour, 1,2 γ au 12ème jour, 2,5 γ au 18ème jour de l'ensemencement. Les rares colonies qui parfois se développent au 18ème jour malgré 2,5 γ sont composées de bacilles résistants à 2,5 ou même 5 γ de 1314 TH. La proportion de mutants résistants est d'autant plus forte que l'ensemencement a été plus riche. Le développement peut être empêché par l'adjonction au milieu de l'un quelconque des autres produits antituberculeux.

En milieu de DUBOS liquide, la concentration inhibitrice pour la même souche H₃₇Rv,ensemencée aux mêmes doses est respectivement de 2,5 et 5 γ par ml. au 6ème jour et au 18ème jour. Le pH de ce milieu jouerait également un rôle pour NITTI (39-40).

Sur milieu de LOEWENSTEIN JENSEN, l'inhibition commence à 5 γ mais n'est totale qu'avec 20 ou 30 γ par ml.

En résumé, le pouvoir inhibiteur varie suivant les milieux, l'apparition de souches résistantes est relativement rapide, celles-ci possèdent la même virulence que les souches initiales.

Le pouvoir bactéricide in vitro a été étudié par NITTI et MEOLA (40) en milieu de DUBOS : 99,3 % des bacilles H₃₇Rv sont tués en 4 jours avec une concentration de 5 γ par ml. On voit que les concentrations bactériostatiques sont proches l'une de l'autre. En outre, une concentration supérieure à 5 γ n'augmente pas la rapidité de la lyse microbienne. Les deux caractéristiques pour NITTI et MEOLA rapprochent l'éthionamide de l'I.N.H. et le différencient de la streptomycine.

Mode d'Action

Les études au microscope optique ont montré que l'addition de 1314 TH à une culture en voie de multiplication active fait disparaître l'acido-résistance. Il semble que le bacille doive se diviser au moins une fois en présence de 1314 TH pour que la perte de l'acido-résistance se produise.

NITTI et VIRGILIO ont étudié au microscope électronique les modifications du B.K. sous l'action du 1314 TH. On observe d'abord une opacification homogène du corps bacillaire, puis une désintégration des bords de la silhouette bacillaire.

Les modalités d'action observées aux microscopes optique et électronique rapprochent le 1314 TH de l'I.N.H. et le différencient de la streptomycine. Mais le mécanisme intime d'action n'est pas le même pour l'I.N.H. et le 1314 TH, puisqu'il n'existe pas de résistance croisée pour ces deux corps.

Résistance croisée

D'après N. RIST, "l'éthionamide est aussi actif vis à vis de bacilles résistants à l'I.N.H. et aux autres médicaments antituberculeux que vis à vis des bacilles normaux ; et réciproquement des bacilles résistants à l'éthionamide sont sensibles à l'I.N.H. et aux autres médicaments antituberculeux, sauf aux thiosemicarbazones et aux thiourées disubstituées".

Bien plus, les travaux de N. RIST et Mme GRUMBACH ont montré que c'est parmi les souches fortement isoniazido-résistantes que l'on trouve le plus grand nombre de souches fortement sensibles à l'éthionamide.

A l'opposé, les rapports entre la résistance à l'éthionamide et la résistance au thiosemicarbazone et aux thio-urées sont mal élucidés.

L'activité de l'éthionamide in vivo

a été étudiée par RIST et ses collaborateurs (43-44).

La toxicité aiguë de l'éthionamide est la même que celle du thio-iso-nicotinamide ; chez la souris et le cobaye la dose léthale est de 1.000mg par kg. au lieu de 200 mg. pour l'I.N.H.

La toxicité chronique est très faible, puisque des souris ont toléré sans trouble de la croissance ni lésions histologiques des viscères 250 mg. par kg. pendant 8 semaines.

Activité anti-tuberculeuse

a - Chez la souris : La technique d'étude est celle du traitement abortif. On inocule par voie intra-veineuse à des souris blanches de 25 à 35 jours 0,05 mg. de bacilles, H₃₇Rv (culture de 6 jours sur milieu de Dubos liquide). Le traitement commence le lendemain par sonde oesophagienne. Il est poursuivi jusqu'à ce que la moitié des animaux témoins non traités soient morts de tuberculose pulmonaire massive. Les souris traitées sont alors sacrifiées. La dose protectrice est celle qui évite l'apparition de toute lésion pulmonaire visible. La dose efficace est de 12 mg/kg ; pour la même protection, il faut 1,2 mg/kg d'I.N.H. et 100 mg. de streptomycine. L'éthionamide est donc 10 fois moins actif que l'I.N.H. et 8 fois plus actif que la streptomycine chez la souris.

b - Chez le cobaye : On retrouve cette même activité 10 fois plus faible que celle de l'I.N.H.

Mais dès le début de l'expérimentation il apparut que le rapport de 1 à 10 entre les activités de l'éthionamide et de l'I.N.H. devait être meilleur chez l'homme, et cela pour deux raisons :

- d'une part, de nombreuses souches de bacilles d'origine humaine sont deux fois plus sensibles in vitro que la souche standard H₃7Rv étudiée.

- d'autre part, si l'on mesure les taux sanguins actifs d'éthionamide et d'I.N.H. après une même absorption, on constate que l'efficacité de l'éthionamide est supérieure à celle de l'I.N.H.

Ces deux remarques permettaient de prévoir que les taux d'éthionamide nécessaires ne seraient pas 10 fois plus grands que ceux d'I.N.H. mais seulement 3 à 4 fois.

Etudes cliniques

Les premiers essais cliniques ont été faits par Monsieur le Professeur BROUET (5,6,7,8,9,10). Ils portent sur 102 malades (73 hommes et 29 femmes). 78 patients furent traités suffisamment longtemps pour que leur observation soit intéressante.

Parmi ces 78 tuberculoses, 43 étaient récentes, datant de moins de 6 mois. Sur ces 43 cas, 23 étaient sans gravité et furent traités par l'INH seulement, les 20 autres reçurent un traitement mixte associant I.N.H. ou I.N.H. et streptomycine. Les tuberculoses anciennes furent traitées par des associations.

Les résultats cliniques furent comparables à ceux de l'I.N.H. sur la fièvre et l'expectoration, mais très différents sur l'état général l'éthionamide provoquant souvent une perte de poids et un malaise général.

Les résultats radiologiques furent différents suivant l'ancienneté de la tuberculose : dans les tuberculoses récentes, 8 bons ou très bons résultats sur les 23 cas traités par l'éthionamide seul, 4 bons ou très bons résultats sur les 20 cas traités par association, et qui étaient les plus graves. Dans les tuberculoses anciennes, parmi les 26 formes moyennement étendues ou étendues, 3 résultats bons et 1 résultat très bon furent obtenus alors que tous les traitements antérieurs s'étaient soldés par un échec.

Les résultats bactériologiques : Sur 83 souches testées, 80 avaient une sensibilité normale vis à vis de l'éthionamide (1,2 à 2,5 γ) et les souches résistant à l'I.N.H. et aux autres antituberculeux étaient sensibles

à l'éthionamide. Dans les tuberculoses récentes, 18 malades sur 23 traités par l'éthionamide seul avaient une bactériologie positive avant le traitement. La négativation a été obtenue 11 fois. Parmi les échecs on a constaté qu'un certain nombre de souches avaient perdu leur sensibilité initiale à l'éthionamide. Sur les 20 malades récents, recevant un traitement mixte, 19 avaient une bactériologie positive, 17 furent négativés.

Dans les 32 tuberculoses anciennes traitées par association, la négativation a été obtenue 11 fois dans une catégorie de 16 malades à lésions limitées ou peu étendues, 8 fois dans une catégorie de 16 malades porteurs de lésions étendues.

L'action clinique, radiologique, bactériologique, de l'éthionamide apparaissait nette à l'issue de ces essais malgré le peu de recul. Monsieur le Professeur BROUET concluait en insistant sur la nécessité des associations dans le traitement d'attaque, et sur l'intérêt de l'éthionamide dans le traitement des tuberculoses anciennes résistantes.

Après cette première publication, les autres travaux confirmèrent l'efficacité de l'éthionamide (3,15,12).

La tolérance du médicament

apparaît médiocre pour tous les auteurs.

Les troubles digestifs sont fréquents. L'anorexie est très banale. Elle peut régresser après 2 à 3 semaines de traitement. Elle s'accompagne souvent de nausées et de quelques épigastralgies. Parfois (12 % des cas), les troubles sont plus importants, gênant la poursuite du traitement.

Les troubles nerveux semblent rares. Les associations d'antituberculeux semblent plus toxiques.

Les troubles cutanés sont à type de séborrhée, d'acné, de lucite, perlèche, glossite, stomatite.

L'altération des fonctions hépato-biliaires, rénales, hématopoïétiques, n'a jamais été observée.

En définitive, c'est la tolérance digestive qui est le problème essentiel : l'atténuation des troubles digestifs est possible à condition

d'observer quelques règles concernant la posologie, la diététique, et l'emploi de thérapeutiques adjuvantes.

L'éthionamide en application locale

Plusieurs caractères prédisposent l'éthionamide à un usage local : d'abord son pouvoir bactéricide important qui garantit une bonne attaque des germes, puis sa faible solubilité dans l'eau et les milieux organiques qui permet le maintien prolongé d'une concentration locale bactéricide, et enfin son absence de toxicité locale. L'éthionamide est bien toléré localement. SCHERDING (46 - 47) a cependant noté qu'il pouvait être irritant pour les tissus, ce qui obligeait parfois à protéger les bords cutanés des plaies. Cette toxicité locale semble très modérée, puisque ce corps a pu être injecté dans les méninges (BROCARD, 4) ou dans les plèvres. Enfin, l'application locale n'a jamais donné lieu à des réactions allergiques.

Pour l'usage local, l'éthionamide est présenté en flacons de poudre stérile de 1 gr. Il peut être utilisé en soupoudrage des plaies ou fistules. Cette méthode assure une forte concentration locale. Il peut également être employé en suspension dans du sérum physiologique. Ces suspensions peuvent, mieux que la poudre, être introduites dans les trajets fistuleux, mais la concentration obtenue est moindre.

En cas de surinfection des plaies par des germes banaux, l'éthionamide peut et doit être associé à des antibiotiques non spécifiques. Il semble logique de choisir alors un antibiotique ayant également une activité sur le B.K.

CHAPITRE II

LES ADENOPATHIES TUBERCULEUSES ET LEUR FISTULISATION FISTULES TUBERCULEUSES D'AUTRES ORIGINES

Les adénites tuberculeuses sont dues à l'atteinte des ganglions du système lymphatique par le bacille de Koch. Il s'agit d'une des localisations de la maladie tuberculeuse.

Nous allons envisager successivement :

- les étapes historiques de leur connaissance,
- les modifications anatomo-pathologiques apportées dans le ganglion par l'inflammation tuberculeuse,
- leurs aspects cliniques et leur évolution,
- leur traitement habituel avant le 1314 TH.

Nous étudierons ensuite les fistules de siège extra-ganglionnaire qui sont l'aboutissement du même processus inflammatoire sur d'autres tissus.

Historique

Jusqu'en 1882, les adénopathies tuberculeuses étaient l'une des manifestations de la diathèse scrofuleuse. Cette conception déjà ébauchée par HIPPOCRATE, reprise par l'Ecole de Montpellier, fut développée par BAZIN (2) vers 1860.

On appelait diathèse "une disposition de l'organisme de laquelle dépendent certaines affections sans lien apparent, mais dont les rapports sont démontrés par leur association ou leur succession habituelles chez un même sujet ou chez les sujets d'une même famille" (35).

La scrofule était l'une des quatre diathèses avec l'arthritisme, l'herpétisme et la syphilis. Elle groupait trois sortes d'affections :

- des affections de la peau et des muqueuses : les scrofulides,
- les adénites chroniques à tendance suppurative ; les écoulements ou humeurs froides,
- des "caries" osseuses ou articulaires.

Cette conception de diathèse scrofuleuse autonome n'était pas admise par tous et certains auteurs, tels BARTHEZ et RILLIET, pensaient que des rapports existaient entre la scrofule et la tuberculose. Mais les preuves manquaient.

Deux grandes découvertes permirent de trancher la question : celle de VILLEMIN d'abord, qui, en 1866, démontra que l'inoculation de tissu tuberculeux transmettait la maladie tuberculeuse ; puis en 1882, celle de Robert KOCH qui découvrit l'agent microbien de la tuberculose.

A la suite de ces découvertes, Robert KOCH et divers auteurs recherchèrent le bacille dans les adénites tuberculeuses et inoculèrent des fragments de ganglion atteint. Ces recherches furent positives.

Ces adénites passèrent alors du cadre de la scrofule dans le cadre de la tuberculose. On démontra également l'origine tuberculeuse des "caries et arthrites fongueuses", des gommes et lichen scrofulosum. D'autres atteintes cutanées et muqueuses furent rattachées aux pyodermes. La scrofule était démembrée.

Une réaction contre ce démembrement se produisit rapidement avec MARFAN (33,34,35). Cet auteur pensait que les tuberculoses autrefois réunies sous le terme de scrofule étaient véritablement des tuberculoses à mettre à part ; elles formaient un groupe homogène marqué par certains caractères :

- les bacilles tuberculeux étaient peu nombreux dans les lésions et difficiles à mettre en évidence,
- les inoculations de tissus lésés n'étaient pas toujours suivies de tuberculisation de l'animal inoculé,
- enfin et surtout, ces tuberculoses étaient cliniquement peu évolutives, et mieux, si un enfant avait l'une de ces tuberculoses et s'il en guérissait avant l'âge de 15 ans, il avait

à peine une chance sur cent de faire ultérieurement une tuberculose pulmonaire évolutive. Inversement, chez un adulte, atteint de tuberculose pulmonaire évolutive, il était exceptionnel de découvrir des antécédents de tuberculose externe survenue et guérie avant l'âge de 15 ans. Ce sont les règles, ou lois de MARFAN. En somme, la scrofulo-tuberculose (MARFAN) guérie provoquait une sorte de protection de l'individu. Ceci laissait entrevoir qu'une protection contre la tuberculose était possible.

On chercha alors à savoir ce qui provoquait cette forme spéciale de tuberculose. On pensa tout d'abord qu'elle était due au bacille tuberculeux bovin moins virulent, mais les recherches ultérieures montrèrent que les bacilles humains étaient aussi souvent rencontrés. On évoqua également le rôle du contagio à minima, le rôle du terrain. On attribua à la peau un rôle important dans la défense de l'organisme contre la tuberculose.

Toutes ces discussions sur l'individualisation et sur la nature de la scrofulo-tuberculose sont actuellement tombées un peu dans l'oubli et en particulier les adénopathies tuberculeuses superficielles sont considérées comme une des localisations de la tuberculose. Ces notions permirent cependant d'entrevoir la possibilité d'une vaccination contre la tuberculose ; elles jouèrent un rôle dans la conception et la réalisation du B.C.G.

Anatomie pathologique (29 - 45)

Nous allons voir tout d'abord les réactions élémentaires provoquées par l'introduction de bacille de Koch dans un tissu, et leur évolution. Puis nous décrirons les ganglions tuberculeux à différents stades avec les différents modes réactionnels plus ou moins intriqués.

L'arrivée de B.K. dans un ganglion provoque une réaction vasculaire avec poussée congestive, exsudation de liquide et diapédèse leucocytaire.

Cette phase exsudative initiale est constante. Elle serait déclenchée par l'action nécrosante des toxines bacillaires. Le comportement ultérieur, par contre, est variable suivant le terrain, l'organe atteint le mode d'inoculation, et l'on peut opposer schématiquement deux modes de réaction.

Dans un premier groupe, les phénomènes exsudatifs persistent au premier plan, donnant une forme exsudative. Ces lésions exsudatives pures se voient surtout dans les cavités séreuses et les organes cavitaires. Ces lésions sont caractérisées par la formule cytologique de l'exsudat avec absence ou rareté des polynucléaires, abondance des lymphocytes et des macrophages. Ces exsudats peuvent régresser, se transformer en matières caséuses, ou s'étendre aux tissus voisins.

Dans le deuxième groupe, la phase exsudative est passagère et la réaction tissulaire locale prédomine rapidement avec multiplication et métamorphose des éléments cellulaires, pour aboutir à la constitution de nodules ou follicules inflammatoires, c'est la forme folliculaire.

Le follicule est une formation vaguement sphérique, formée par un amas de cellules épithélioïdes, ainsi appelées car elles ressemblent à des cellules épithéliales. En fait, leurs limites sont floues, donnant l'impression d'un syncytium. Au centre du follicule, se trouvent un ou plusieurs plasmodies multinucléés, les cellules géantes, de taille variable, à noyaux périphériques en anneau ou en fer à cheval, à cytoplasme, d'abord grenu, puis en cours d'évolution, de plus en plus homogène, acidophile : signe d'une nécrose qui aboutit à la désintégration du plasmode. La zone périphérique est formée de lymphocytes caractéristiques : petits éléments arrondis, à noyaux chromatophiles, à cytoplasme réduit. Il n'y a pas de vaisseaux. Les bacilles de Koch sont plus ou moins faciles à mettre en évidence.

Ces lésions élémentaires tuberculeuses, de type folliculaire ou exsudatif, vont le plus souvent s'intriquer, s'étendre aux organes voisins, se modifier et la principale de ces modifications, c'est l'apparition de la caséification.

La caséification débute, en général, au centre des nodules, aux dépens des cellules géantes. Le caséum est une masse pâteuse, puis verdâtre, "onctueuse au toucher comme du fromage mou" (LAENNEC). Il peut évoluer vers la dessiccation ou, au contraire, s'hydrater et former du pus de couleur jaune verdâtre. Au microscope, c'est une masse assez homogène, contenant encore des débris cellulaires au début, puis de plus en plus homogène. On peut y trouver des bacilles de Koch. Les matières caséuses s'étendent et lorsqu'elles arrivent à l'extérieur, elles ont tendance à se liquéfier et à s'éliminer sous

forme de pus. Cette élimination n'entraîne pas la guérison, car la périphérie reste active. La sclérose des tissus périphériques va former une coque s'opposant à cette extension.

Telles sont les lésions élémentaires que l'on verra diversement groupées suivant le stade évolutif du ganglion.

L'examen peut porter sur un ganglion non ramolli. Au faible grossissement, il apparaît profondément remanié par des taches claires, de dimensions variables, rondes et isolées ou confluentes, dessinant des images à contours polycycliques, les taches fusionnant au centre de la préparation et présentant des zones fortement éosinophiles dues à un début de nécrose caséuse. Dans les formations nodulaires, on trouve des follicules tuberculeux typiques.

Un stade de plus, et le caseum a tout envahi. Toute l'aire du ganglion est occupée par de larges plages fortement acidophiles constituées par du caseum. Autour du caseum, un tissu lamellaire, dense, dû à la sclérose de la capsule conjonctive ; de place en place, on peut voir quelques restes lymphoïdes ou quelques formations folliculaires typiques ou réduites.

Le stade suivant est marqué par l'ulcération de la coque et la fistulisation. Cette fistulisation peut s'accompagner de la tuberculisation des tissus traversés par le pus.

En fait, cette évolution peut spontanément ou à la suite de traitements s'arrêter à un stade antérieur, ou régresser.

Nous mettrons à part la forme hypertrophique décrite par Fernand BESANCON et Paul BERGER en 1895. Il s'agit d'une véritable forme tumorale localisée à un seul groupe de ganglions cervicaux ou sus-claviculaires. La tumeur est formée par plusieurs ganglions conglomérés. On ne constate pas de ramollissement, pas de caséification.

A l'examen histologique, la masse apparaît formée de nodules ayant grossièrement l'aspect de follicules et pouvant contenir des cellules géantes.

Au terme de ce chapitre d'anatomie-pathologique, nous voyons que les adénopathies tuberculeuses rapidement entourées de sclérose, mal vascularisées, seront mal attaquées par les traitements antibiotiques par voie générale. Le traitement local y est donc particulièrement indiqué.

Après avoir retracé l'évolution des lésions tuberculeuses, nous allons voir comment le bacille de Koch infecte les ganglions.

L'adénopathie peut faire partie du complexe de primo-infection si la porte d'entrée du bacille de Koch a été cutanée ou muqueuse. La réaction ganglionnaire, cliniquement perceptible, apparaît 2 à 4 semaines après le début de la lésion cutané-muqueuse. C'est le groupe ganglionnaire voisin qui est atteint. Le ou les ganglions vont passer par les différentes étapes anatomo-pathologiques déjà vus.

On a décrit des portes d'entrée buccopharyngées, nasales, oculaires, cutanées, génitales.

En fait, la plupart du temps, la porte d'entrée est pulmonaire, avec chancre pulmonaire et ganglion profond satellite. Tout peut en rester là. La maladie tuberculeuse peut, à l'opposé, continuer à évoluer et parmi les nombreux modes évolutifs, l'un est représenté par une cicatrisation locale, tandis que l'infection se poursuit dans les ganglions lymphatiques. C'est la tuberculose ganglionnaire de l'enfant ou de l'adolescent, pouvant réaliser l'ancienne scrofule.

En résumé, le plus souvent, les adénopathies périphériques sont secondaires à une primo-infection, exceptionnellement elles sont un des éléments de cette primo-infection.

Aspects cliniques

La fréquence des adénopathies tuberculeuses est en régression après la poussée observée pendant la dernière guerre qui était due à l'augmentation généralisée de la maladie tuberculeuse. Le relatif recul de la tuberculose, la vaccination par le B.C.G., les traitements systématiques des primo-infections expliquent que le nombre des sujets atteints ait diminué.

Ce sont les enfants qui sont le plus frappés par cette localisation de la tuberculose. RUPPE et J. MARIE (42) notaient en 1933 que 70 à 80 % des enfants tuberculeux avaient des adénopathies tuberculeuses superficielles. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'une évolution prolongée, ou d'une récurrence d'une tuberculose ganglionnaire d'enfant. Sur 82 malades de RICHARD (42) atteints d'adénopathies, 54 avaient présenté des adénites cervicales dans l'enfance et 16 autres une forme différente de tuberculose.

Particularité depuis longtemps notée, la tuberculose ganglionnaire de l'enfant ne met pas à l'abri d'autres manifestations tuberculeuses ostéo-articulaires, mais il est rare que les sujets ayant présenté des ganglions tuberculeux aient ultérieurement une tuberculose pulmonaire évolutive.

Ce sont les ganglions cervicaux qui sont le plus souvent atteints, et c'est là le siège classique des écoulements. Les divers groupes peuvent être infectés par le bacille de Koch.

- le groupe principal, accompagnant la veine jugulaire interne,
- le groupe sus-claviculaire,
- les ganglions sous-maxillaires, nombreux, pouvant être volumineux, adhérant à la glande sous-maxillaire,
- les ganglions sus-hyoïdiens médians.

L'atteinte axillaire est plus rare, fréquemment associée à la localisation cervicale, parfois isolée. Les ganglions sont soit satellites du pédicule vasculaire, soit plaqués contre la paroi postérieure, soit plaqués contre la paroi interne.

L'adénite inguinale tuberculeuse isolée est très rare. Elle est, en ce cas, souvent liée à un chancre d'inoculation génitale ou à une autre tuberculose des parties molles ou des téguments.

L'atteinte ganglionnaire bactériologique précède de quelques semaines leur atteinte clinique. Les ganglions tuberculeux peuvent être découverts au cours d'un examen systématique qui montre une ou plusieurs masses peu sensibles, encore mobiles, d'apparition récente. Le caractère froid de ces adénopathies, l'absence de porte d'entrée cutanéomuqueuse, imposent un examen clinique complet et font demander des examens complémentaires : numération-formule sanguine, cuti-réaction à la tuberculine, vitesse de sédimentation, radiographie pulmonaire, voire ponction ou biopsie.

Souvent l'enfant est amené pour une grosseur évidente, entraînant déjà une certaine gêne par son volume. L'examen local précisera le siège du ou des ganglions atteints, l'existence d'une péri-adénite, l'absence de porte d'entrée locale, l'état de la peau en regard de l'adénopathie qui peut être libre ou déjà légèrement fixée, infiltrée, rouge, avec un début d'ulcération. Là encore, il faudra faire la preuve de l'étiologie par les examens de laboratoire.

L'adénopathie pourra spontanément en rester là, puis involuer. Le plus souvent, elle évoluera vers la phase dite autrefois "chirurgicale". Les traitements antituberculeux modernes n'empêchent pas toujours cette évolution. Le ou les ganglions atteints augmentent de volume, se soudent aux tissus voisins. On recherchera la fluctuation qui traduit la présence de pus collecté. La fistulisation est le terme fréquent. La peau devient rouge, tendue, infiltrée, s'ulcère. Souvent coexistent plusieurs pertuis correspondant à plusieurs ganglions. Ces orifices, de couleur violacée, aux bords souvent décollés, laissent sourdre un pus jaunâtre contenant des bacilles de Koch. L'évolution est lente, chronique. Même non compliquée, la fistule coule des mois, voire des années, avec des alternances de guérison apparente et de reprise de la suppuration. Elle finira par se fermer définitivement en laissant des cicatrices larges, disgracieuses, chéloïdiennes, télangiectasiques.

Mais des complications locales sont possibles. Les surinfections par les germes banaux entraînent une exagération de la suppuration ou la greffe d'abcès à pyogènes. L'atteinte tuberculeuse peut s'étendre, des follicules peuvent se greffer autour de la fistule prolongeant l'évolution, ulcérant la peau, favorisant à leur tour plaies et fistules tuberculeuses ; plus rarement la fistule peut être le point de départ d'un lupus tuberculeux qui évoluera ensuite pour son propre compte en laissant cicatrice et sclérose. En définitive, la caractéristique majeure de ces fistules est la chronicité. C'est dire l'intérêt d'un traitement local efficace.

Diagnostic

Le diagnostic se pose surtout avant la fistulisation. Il repose sur l'interrogatoire, recherchant un contage tuberculeux, l'état antérieur des cuti-réactions, sur l'examen minutieux des territoires cutanéomuqueux drainés, un examen clinique complet. Il repose également sur divers examens complémentaires : numération-formule sanguine, cuti-réaction, ponction ganglionnaire avec recherche bactériologique directe, inoculation au cobaye, éventuellement une biopsie avec étude histologique.

L'adénite non fistulisée doit faire écarter :

- une adénite aiguë ou subaiguë ; on retrouve en général une porte d'entrée cutanée, muqueuse, dentaire. Il sera bon de demander un examen otorhino-laryngologique et stomatologique.

- la syphilis, qu'il s'agisse de l'adénopathie froide, satellite, d'un chancre buccal ou amygdalien, ou de la polyadénopathie de la période secondaire.

- la lymphe-réticulose bénigne d'inoculation avant fistulisation, avec son adénopathie ramollie et intra-dermo-réaction spécifique positive.

- une hémopathie : hodgkin, leucose ou plus rarement lymphosarcome, réticulosarcome ; une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, ou encore un lymphome giganto-folliculaire de la maladie de Bill-Symer, un cancer régional ou digestif.

Une adénopathie fistulisée doit faire d'abord éliminer les autres causes de fistule, en fait rares, comme la lymphe-granulomatose de Nicolas-Favre, les gommes syphilitiques tertiaires, les actinomycoses cervico-faciales.

Le contexte, l'examen du pus, conduiront au diagnostic de fistule tuberculeuse.

L'origine de la fistule peut parfois poser des problèmes dans certains sièges ; la fistule est-elle d'origine osseuse, ostéo-articulaire ou ganglionnaire ? Le diagnostic repose avant tout sur l'examen clinique mais doit parfois être précisé par des injections de lipiodol et des radiographies du trajet.

Traitements autres que le 1314 TH (36. 50)

Le traitement des adénopathies doit s'efforcer de prévenir la fistulisation. Jusqu'à la découverte des antituberculeux, les moyens étaient très réduits. Le traitement général se bornait à la suralimentation, à l'héliothérapie. Comme traitement local, on préconisait la ponction en point non déclive, avec injection d'huile créosotée, iodoformée, d'eau de mer, d'huile de colophylum, de naphthol camphré. Ces soins généraux et locaux n'empêchaient pas très souvent, semble-t-il, la fistulisation qui conduisait à la chirurgie avec ses cicatrices parfois disgracieuses.

Actuellement, les antituberculeux peuvent empêcher ou arrêter le développement de ces adénopathies, s'ils sont entrepris tôt. Mais lorsque les remaniements tissulaires, la sclérose viennent modifier les conditions circulatoires locales, ils perdent leur efficacité. On peut alors injecter in situ, après ponction, I.N.H. ou streptomycine, en y associant des corticoïdes. Ces traitements locaux semblent pouvoir stopper l'évolution dans un certain nombre de cas. Bien souvent ils n'empêchent pas la fistulisation, c'est alors que l'éthionamide est indiqué.

Fistules tuberculeuses d'origine extra-ganglionnaire

Nous avons vu sur l'exemple concret des ganglions les différentes modifications tissulaires qui conduisent à la suppuration et à la fistulisation. Le bacille de Koch produit partout les mêmes phénomènes : exsudation, formation de follicules, caséification, sclérose, ulcérations.

Mais l'apparition de fistules tégumentaires dépend du siège de l'organe lésé. La fistule est externe si l'organe est peu profond : mal de Pott par exemple ; elle peut rester interne si l'organe est profond : collection tuberculeuse purulente ouverte dans une bronche.

Enfin les interventions chirurgicales sur des lésions dont l'origine tuberculeuse est méconnue, peuvent précipiter l'apparition de fistules (biopsie d'adénopathies, par exemple) certaines mises à plat laissent également des plaies tuberculeuses.

Dans ces cas, l'éthionamide local peut être essayé en plus du traitement général qui s'impose.

CHAPITRE III

L'inocuité du B.C.G. ne se discute plus aujourd'hui, pas plus que son efficacité. Cependant des susceptibilités individuelles, ou des surdosages peuvent entraîner des incidents locaux toujours spontanément curables, mais qui peuvent être préjudiciables par leur relative durée, par les cicatrices qu'ils peuvent laisser, par les préjugés contre la vaccination qu'ils peuvent développer.

C'est pourquoi il nous a semblé bon d'essayer la poudre d'éthionamide sur ces incidents locaux. Pour situer ceux-ci, il est indispensable de rappeler ce qu'est le B.C.G. et son évolution dans l'organisme, de décrire l'évolution normale des éléments vaccinaux, de préciser à partir de quel moment on peut parler de complications locales et entreprendre un traitement local.

La vaccination par le B.C.G. tend à provoquer une infection légère qui protégera le sujet vacciné contre une infection sévère. Cette possibilité de protection était déjà incluse dans les lois de Marfan, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent. Elle utilise une souche de bacilles de Koch d'origine bovine, modifiée par 13 années de culture et 230 repiquages sur pomme de terre cuite dans la bile de boeuf et glycérinée.

Le germe ainsi modifié a conservé son acido-résistance et ses propriétés de fabriquer de la tuberculine. Il reste sensible aux antituberculeux et, en particulier, à l'éthionamide ; injecté à un animal ou à l'homme, il peut tout au plus provoquer un abcès froid local ou une adénite, mais il a perdu son véritable pouvoir pathogène en gardant les propriétés anti-

géniques du B.K. et son introduction dans l'organisme ne détermine jamais d'accidents tuberculeux, mais protège l'animal ou l'homme contre un contact ultérieur avec des B.K. virulents.

La souche de B.C.G. est entretenue à l'Institut Pasteur. Ses propriétés sont constantes. Cependant des différences d'activité peuvent exister entre les différents lots de vaccin suivant leur plus ou moins grand état de fraîcheur au moment de leur emploi. De légères variations seraient également intervenues dans les souches entretenues à l'étranger. Les minimales différences qualitatives expliqueraient peut-être la plus ou moins grande fréquence des accidents locaux suivant les vaccinations et les pays, en dehors de toute erreur de technique.

Nous n'insisterons pas sur la vaccination par voie orale. C'est pourtant la méthode utilisée primitivement par CALMETTE, WEILL, HALLE et TURPIN en 1921, et son efficacité était certaine. Mais le virage des réactions tuberculiniques n'était obtenu que dans 20⁰/100 des cas, et la méthode n'a pas été retenue par la loi rendant le B.C.G. obligatoire en France. Elle reste cependant utilisée dans certains pays. Sa technique a été améliorée par l'utilisation de très grosses doses de B.C.G. Nous étudierons davantage les autres procédés.

Quelle que soit la méthode d'introduction du bacille de Calmette et Guérin, l'injection est suivie (USTVEDT -49) d'une multiplication du bacille au point même de l'injection. La propagation est ensuite précoce vers les groupes régionaux des ganglions lymphatiques. L'emploi de bacilles marqués radioactivement a montré la constance, la précocité et l'importance de cette invasion. Le B.C.G. se dissémine ensuite dans tout l'organisme avec, probablement, création de tous petits foyers dans différents organes, avec peut-être élimination dans les urines.

Six à huit semaines après la vaccination, l'apparition de l'allergie à la tuberculine vient traduire les modifications de l'organisme vacciné. On admet en pratique que cette allergie évolue parallèlement à l'immunité acquise de l'organisme. C'est, en fait, une question très débattue théoriquement.

Cliniquement les réactions locales normales diffèrent suivant la technique de vaccination (11).

- La voie sous-cutanée utilisée au début par WEILL HALLE et TURPIN (1923) provoquait l'apparition d'un nodule sous-cutané qui évoluait assez souvent vers la formation d'un petit abcès froid dont la cicatrisation était assez longue. Cette méthode n'est pratiquement plus employée.

- La méthode des scarifications consiste à faire des traits de scarifications à travers des gouttes de vaccin. La longueur totale des traits est proportionnelle à l'âge du sujet vacciné, et va de 2 cm. chez le nouveau-né à 15-20 cm. chez l'adulte. Une légère inflammation traumatique persiste 2 à 3 jours. Lui succède une période de latence de 3 semaines, et enfin les traits deviennent saillants, rouges, indurés, pendant 1 à 2 mois. Ils s'effacent lentement sans suppurer, laissant une cicatrice linéaire, blanche, plus ou moins visible, et qui a le grand avantage de permettre le diagnostic rétrospectif de vaccination par le B.C.G.

- La méthode de WALLGREN, par voie intradermique, consiste en l'injection dans l'épaisseur du derme d'une quantité de B.C.G. nécessaire à la formation d'une papule en peau d'orange de 1 cm. de diamètre. La papule disparaît en une demi-heure. Exceptionnellement, une réaction érythémateuse éphémère sans signification particulière peut apparaître dans les 24 à 48 h.; 15 à 20 jours plus tard un petit nodule apparaît exactement au point d'injection. Le nodule augmente de volume, devient plus ou moins saillant, reposant sur une base indurée. La peau qui le recouvre devient rouge, luisante, fine ; puis la partie périphérique pâlit tandis que la partie centrale fonce, tourne au rouge violacé. La peau s'amincit jusqu'à former un petit orifice d'où s'écoule vers la 6ème semaine une goutte de sérosité. L'écoulement est, en général, minime, peu durable et se tarit à mesure qu'une croûte centrale se forme. A la 10ème semaine, lors du contrôle, post-vaccinal, une petite croûte de 4 à 5 mm. de diamètre centre une zone rouge de 1 à 2 mm. de largeur. La croûte finit par tomber quelques semaines plus tard, laissant une zone déprimée qui se comblera progressivement. La cicatrice finale a l'aspect d'un élément de varicelle grattée.

- La méthode par piqûres multiples de ROSENTHAL consiste à faire de nombreuses piqûres à travers des gouttes de vaccin, de petits nodules appa-

raissent une semaine plus tard, atteignant leur développement maximum en un mois, puis disparaissent en deux mois, sans laisser de cicatrice. Cette méthode est peu employée, du moins en France.

Telles sont les évolutions locales normales qui ne demandent pas de soins locaux particuliers.

Les réactions générales au vaccin sont exceptionnelles : dans 3% des vaccinations par le B.C.G. on pourrait observer vers le 25ème ou le 35ème jour une fébricule légère, aux environs de 38°, avec anorexie et fatigue légère pendant 15 à 20 jours.

Les réactions régionales sont également modérées. La palpation des aisselles (ou de l'aîne suivant le lieu d'injection), pourrait la plupart du temps retrouver de petits ganglions durs, mobiles, du volume d'un petit pois, et qui évoluent vers la régression en 2 à 3 semaines. L'atteinte ganglionnaire bactériologique est d'ailleurs constante, comme nous l'avons déjà vu.

Cette adénopathie satellite peut être manifeste tout en restant normale et n'exigeant pas de traitement. Les ganglions sont du volume d'une noix ou d'un petit oeuf, fermes, mobiles, perçus par le patient, gênant parfois les mouvements. Apparus 4 à 6 semaines après la vaccination, ils se développent en 2 ou 3 semaines pour régresser ensuite.

Nous étudierons maintenant les incidents locaux et régionaux de la vaccination qui peuvent être justiciables d'un traitement local.

L'évolution au point même d'introduction du B.C.G. peut être anormale par la précocité des réactions ou par leurs aspects (11-37-21).

Une réaction précoce dans la première semaine, indique que le patient a été vacciné en état de faible allergie méconnue, ou en période ante-allergique. C'est le plus souvent un véritable test d'une primo-infection tuberculeuse encore latente (11). On peut voir un véritable phénomène de Koch : la réaction locale débute dès le 2ème jour, la peau s'oedématie, devient livide, puis se creuse en une ulcération non suppurée papulo-noueuse.

Il n'existe pas d'adénopathie satellite, la cicatrisation est rapide. Le plus souvent, cependant, il n'y a pas de véritable phénomène de Koch, mais des réactions accélérées : l'ulcération apparaît au 4ème, 8ème jour, s'étend, s'entoure parfois d'un placard induré. L'adénopathie satellite peut exister, alors qu'elle est absente dans le phénomène de Koch. L'évolution est souvent plus rapide que dans la forme habituelle. Seule, l'importance de l'ulcération peut faire proposer un traitement local.

De telles réactions précoces imposent un examen complet du patient, la recherche d'un contaminateur ou d'une vaccination antérieure méconnue, un traitement adéquat s'il s'agit d'une primo-infection.

Les réactions locales anormales par leur intensité ou leur qualité varient suivant le mode de vaccination :

Nous avons déjà vu que la voie sous-cutanée, abandonnée, était responsable d'abcès froids. Après vaccination intra-dermique, les abcès sont exceptionnels, dus, en règle, à une faute de technique, l'injection n'ayant pas été strictement intra-dermique, mais également sous-cutanée. Cependant, même avec une technique parfaite, on peut observer une cicatrisation très lente de l'ulcération punctiforme habituelle, ou même une extension de cette ulcération. Cette dernière éventualité est rare et sur 81.000 vaccinations faites en France en 1954 et 1955, on l'a retrouvée dans 10/100 des cas. Le traitement local par l'éthionamide semble donc indiqué.

Après vaccination par scarification, les bourrelets peuvent, très exceptionnellement, être très saillants, ou s'évaser et donner une suppuration modérée.

On a signalé des réactions locales à type d'infiltration prenant en un an ou en deux ans l'allure d'un lupus.

Au niveau des ganglions satellites, nous avons vu que l'envahissement des ganglions par le B.C.G. était constant et que l'examen clinique pouvait découvrir des adénopathies latentes. Ces adénopathies peuvent être au premier plan constituant des complications.

Les adénopathies ne sont pas dues exclusivement aux vaccinations par voie cutanée. Elles avaient déjà été signalées en 1929 par WEILL HALLE

et TURPIN. Elles seraient assez fréquentes dans les pays où la vaccination par voie orale est poursuivie.

Leur survenue peut être tardive, jusqu'à 26 mois, et leur diagnostic difficile, d'autant que la vaccination peut n'être pas signalée ou oubliée, et les cicatrices cutanées ne sont pas toujours probantes.

Leur aspect est variable : il peut s'agir d'une adénite inflammatoire simple, parfois gênante par son volume, mais qui finira par se résorber sans suppurer. Rarement l'adénite évoluera vers la suppuration et la fistulisation. Les fistules suppurent parfois quelques jours, ailleurs plus longtemps 5 à 6 mois avec des fermetures intermittentes, on retrouve le B.C.G. dans le pus. Rarement le ganglion caséifié s'élimine en masse. De toute façon la guérison serait obtenue spontanément et on ne voit jamais les évolutions chroniques désespérantes des adénopathies tuberculeuses à bacilles virulents. Le traitement local est cependant très souhaitable pour raccourcir l'évolution.

La fréquence des adénites après B.C.G. est faible : sur 2.785 vaccinations faites entre 1950 et 1954, WEILL HALLE relève 12 adénites dont 7 suppurées. Sur les 181.000 vaccinations faites en 1954-1955 en France, la fréquence a été de 1/1.000 (32).

Cette fréquence semble influencée par plusieurs causes (11) :

- la souche vaccinale : certaines souches conservées à l'étranger (Danemark) donneraient davantage de complications ganglionnaires.
- la concentration du vaccin et la dose employée : une injection trop importante, des scarifications trop longues favoriseraient les adénites.
- le type de vaccin : le vaccin sec semble n'être que rarement en cause.
- le mode d'administration : chez les enfants de moins de 2 ans, les adénites sont moins fréquentes après scarification (0,3%) qu'après injection intra-dermique (1,58%).
- l'âge du sujet vacciné : les adénites s'observent surtout chez le nourrisson et le jeune enfant.

- Quant au rôle d'une infection secondaire, il est modeste, et le pus retiré par ponction est amicrobien ou contient du B.C.G.

Nous mettrons à part les manifestations cutanées non spécifiques, à type d'érythème noueux, de lichen scrofulosum, d'eczéma, d'origine probablement allergique, et les manifestations oculaires dont l'étiologie vaccinale est très discutée (27).

En conclusion, nous avons vu que les accidents locaux et régionaux du B.C.G. étaient rares, et spontanément curables, mais que le traitement local était quand même souhaitable pour raccourcir l'évolution.

oOo

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Dans ce chapitre, nous verrons tout d'abord nos observations personnelles, puis les observations recueillies dans la littérature. Ces diverses observations sont regroupées en 3 tableaux.

- Tableau n° 1 : accidents du B.C.G.
 - Tableau n° 2 : adénites fistulisées
 - Tableau n° 3 : plaies et fistules tuberculeuses relevées dans la littérature.
- } cas personnels

I - OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE M. LE PROFESSEUR AGREGÉ CHASSAGNE.

Observation n° 1 : GRU Patrick, 4 ans.

En novembre 1960, cet enfant reçoit de B.C.G. par voie intra-dermique au niveau de la racine de la cuisse gauche. Un mois après, en décembre 1960, la zone d'injection suppure. Il existe une adénopathie satellite. L'enfant est amené à la consultation le 27 Décembre 1960.

L'examen montre alors un abcès local, une adénopathie satellite fluctuante. Le reste de l'examen clinique est normal. La radiographie pulmonaire, le fond d'oeil, la numération-formule sanguine, sont satisfaisants.

L'ampleur des réactions locales fait suspecter une vaccination d'un primo-infecté en période pré-allergique, d'autant qu'il n'y aurait pas eu

d'intra-dermo-réaction avant le B.C.G. Et un traitement général est associé au traitement local qui comprend des injections d'I.N.H. - hydrocortisone dans le ganglion, et de l'éthionamide sur l'abcès.

Avec ce traitement, l'état général demeure bon. L'abcès local au point d'injection s'améliore progressivement et la cicatrisation est totale le 5 Avril 1961. L'adénopathie ponctionnée à plusieurs reprises (et le liquide de ponction contient des bacilles acido-alcool-résistants) diminue de volume, mais se fistulise en Avril 1961.

La fistule est traitée par l'éthionamide à partir de Mai 1961 : l'amélioration est nette dès Juin 1961, et lorsque l'enfant est revu en Octobre 1961, la cicatrisation est complète.

En résumé : abcès au point d'injection et adénopathie satellite 1 mois après B.C.G. L'abcès traité par éthionamide est cicatrisé dès le 5 Avril 1961. L'adénopathie, fistulisée en Mai 1961, est alors traitée par l'éthionamide et l'amélioration est rapide. La guérison est complète en Octobre 1961.

Observation n° 2 : BON François, 9 ans.

Vacciné par le B.C.G. le 16 Décembre 1960 par voie intra-dermique, le jeune François est amené à la Consultation le 27 Janvier 1961 pour un mauvais état général et une masse axillaire gauche.

A l'examen, enfant de 9 ans pesant 18 kg, 600 pour 115 cm. Il existe une adénopathie axillaire gauche. Le reste de l'examen clinique est normal. La radiographie pulmonaire montre une image normale, la vitesse de sédimentation globulaire est à 10/22/73. La cuti-réaction est positive. La ponction du ganglion ramène 1/2 cc. de pus franc où l'examen direct retrouve d'assez nombreux bacilles acido-alcool-résistants. Injection locale d'I.N.H. hydrocortisone. Il existe donc une adénite par B.C.G.

Quant à l'altération de l'état général, elle semble pouvoir être rapportée aux mauvaises conditions familiales. Aucun traitement n'est proposé.

L'enfant sera revu le 15 Février 1961 : le ganglion s'est ulcéré et suppure. L'application locale d'éthionamide amène une amélioration rapide.

Après un séjour de 6 mois en préventorium, l'enfant est revu à la consultation où l'on constate la bonne cicatrisation de la fistule.

En résumé, adénite par B.C.G. évoluant vers la fistulisation ; action rapide de l'éthionamide sur la cicatrisation.

Observation n° 3 : LAN Françoise, 6 ans.

Il s'agit d'une enfant vaccinée contre la tuberculose par le B.C.G. par scarifications de l'épaule gauche en Mars 1961.

Cette enfant est amenée à la Consultation le 3 Juin 1961 pour une masse sus-claviculaire gauche. A l'examen, on constate un bon état général. Poumons, coeur, abdomen, système nerveux semblent normaux. Mais il existe une adénopathie sus-claviculaire gauche, de volume modéré ; la peau en regard est rouge, froide, mobilisable sur l'adénopathie. La cuti-réaction à la tuberculine est positive, qui vérifie l'action du B.C.G. Une ponction du ganglion est blanche.

On décide de suivre l'évolution et de surseoir à tout traitement.

2 mois après (Juillet 1961), l'enfant est ramenée à la Consultation. Son état général demeure bon, mais le ganglion est en voie de ramollissement. La ponction du ganglion ramène du pus : ni l'examen direct ni la culture sur Loewenstein ne mettent en évidence de bacille acido-alcool-résistant. On profite de la ponction pour injecter in situ I.N.H. et hydrocortisone. Cette ponction est suivie d'une suppuration locale transitoire, d'une diminution du volume du ganglion, d'une ulcération de la peau en regard.

Nouvelle consultation le 31 Août 1961 pour cette ulcération : prescription d'applications locales d'éthionamide.

L'enfant ne sera revue qu'un an après (Juin 1962) pour tout autre chose. On constate à cette occasion la bonne cicatrisation de la lésion, sans pouvoir obtenir de précision sur la durée du traitement.

En résumé : adénite par B.C.G. évoluant vers la fistulisation. Le traitement par éthionamide en applications locales pendant un temps imprécisé produit une bonne cicatrisation.

Observation n° 4 : SCH ... Jeanine, 15 ans.

Cette enfant a reçu le 15 Mai 1961 le B.C.G. par voie intra-dermique. Pendant les vacances, le point d'injection a été quelque peu malmené, la croûte est tombée, provoquant un léger saignement. En Janvier 1962, 8 mois après la vaccination, un petit nodule est apparu au-dessous de la cicatrice du B.C.G. Le nodule a augmenté de volume progressivement, sans douleurs ni saignement et s'est recouvert d'une croûte.

En Mai 1962, lorsqu'elle est amenée à la Consultation, l'enfant présente au niveau du membre supérieur gauche un élément rouge violacé, bourgeonnant, de 1,5 cm de diamètre, en saillie de 0,5 cm, suintant légèrement.

L'examen bactériologique de la sérosité ne permet pas de retrouver de bacilles ; cependant l'étiologie vaccinale est retenue. Le reste de l'examen est normal, en particulier, il n'existe pas d'adénite satellite ; l'état général est bon.

Le traitement proposé consiste en l'application de poudre d'éthionamide et, dès le 21 Juin, un mois plus tard, le bourgeon s'est affaissé et ne se manifeste plus que par une croûte superficielle. L'application locale de poudre est poursuivie, mais en Octobre 1962 la croûte persiste encore. On explique alors à la mère qu'il faut enlever la croûte et appliquer la poudre ensuite. L'enfant est revu en Novembre et Décembre 1962 ; la croûte résiduelle se rétrécit progressivement.

En résumé : accident local de vaccination par le B.C.G. traité un an après par éthionamide. Disparition du bourgeon en 1 mois. Régression de la croûte résiduelle plus lente.

Observation n° 5 : GUE Marie-Christine, 10 ans.

Adénopathie révélatrice de primo-infection. Cette enfant suivie à la Consultation depuis 1956, pour des angines fréquentes, est amenée en Janvier 1960 pour une asthénie tenace après une scarlatine non compliquée.

L'examen révèle un volumineux ganglion sous-maxillaire gauche de la grosseur d'une noix ; le reste de l'examen est normal. On demande un examen O.R.L. et une cuti-réaction (la dernière, faite en Octobre 1959, était négative).

L'enfant n'est revue que le 23 Mars 1960 ; entre temps elle a été examinée au service d'O.R.L. de l'Hôpital, qui n'a pas trouvé de porte d'entrée locale ; mais une cuti-réaction positive. La numération-formule sanguine est sensiblement normale.

La primo-infection tuberculeuse étant affirmée par le "virage" des réactions cutanées, une radiographie pulmonaire est pratiquée, qui se révèle normale. L'origine tuberculeuse de l'adénopathie est retenue après une ponction ramenant un pus sans germes banaux, et après un traitement d'épreuve à la tétracyne sans succès.

Un traitement général par I.N.H., qui sera poursuivi jusqu'en Novembre 1960, est entrepris. L'état général restera toujours satisfaisant.

L'adénite se fistulise en Mai 1960. Elle est traitée d'abord par des injections de streptomycine, puis à partir du 16 Mai 1960 par l'application locale d'éthionamide.

A la consultation du 18 Juillet 1960, la fistule ne coule presque plus. L'assèchement est complet le 1er Septembre 1960. Cependant, elle se rouvrira fin Octobre 1960 pour se fermer fin décembre 1960. En Avril 1961, la fistule est sèche. Elle coulera de nouveau quelques jours en Novembre 1961.

L'enfant sera revue à plusieurs reprises au cours de l'année 1962 : en décembre 1962 l'état local est très bon, avec un an de recul.

Résumé : Adénopathie tuberculeuse au cours d'une primo-infection en Mars 1960. Fistulisation en Mai 1960, et traitement local par l'éthionamide. Assèchement de la fistule obtenu en 4 mois. 2 récurrences de la fistule (2 mois fin 1960, 1 mois fin 1961), également sensibles à l'éthionamide local. Actuellement guérison complète depuis 15 mois.

Observation n° 6 : DAN Jean, 13 ans.

Adénopathie apparue au cours d'un traitement de primo-infection. Entre dans la maladie tuberculeuse en Mai 1960 avec la découverte d'une cuti-réaction à la tuberculine positive. Son médecin lui prescrit de l'INH à la dose de 150 mg. par jour pour un poids de 37 kg.

En Janvier 1961, malgré le traitement régulièrement poursuivi, apparaît une adénopathie sous angulo-maxillaire gauche. Cette adénopathie sera d'abord traitée pendant 8 jours par des injections intra-musculaires de pénicilline-streptomycine et par 40 mg. par jour de Prednisone per os. Le traitement non spécifique amène une amélioration passagère suivie de rechute début Février. L'origine tuberculeuse est alors soupçonnée par le médecin traitant qui porte la posologie de l'I.N.H. de 150 à 400 mg. par jour.

L'enfant est amené à la Consultation le 28 Février 1961. L'examen montre une adénopathie sous angulo-maxillaire gauche, grosse comme un oeuf de poule. Le reste de l'examen est normal. On voit sur le cliché pulmonaire systématique des opacités hilaires gauches paraissant légèrement plus étendues que normalement. Il s'agit donc d'une primo-infection traitée par l'I.N.H. à faibles doses depuis 10 mois, et non jugulée.

Le traitement est modifié : la dose quotidienne d'I.N.H. portée à 600 mg. et un placement en préventorium envisagé.

L'adénopathie cependant évolue rapidement vers le ramollissement et une première ponction avec injection locale de streptomycine et hydrocortisone ramène un pus épais qui contient des bacilles acido-alcool-résistants à l'examen direct. D'autres ponctions seront faites au cours du séjour en préventorium du 30 Mars au 12 Juillet 1961.

En Juillet 1961, lorsqu'il rentre de préventorium, le jeune Daniel est en parfaite santé apparente, pèse 56 kg 200, mais il garde deux petits pertuis au niveau de son adénopathie maxillaire. Les fistules sont traitées par l'éthionamide. 2 mois après, le 5 Septembre 1961, l'état général est parfait : 57 kg 200 pour 157 cm., la cicatrisation locale complète, laissant une cicatrice satisfaisante.

En résumé, adénopathie apparue au cours d'un traitement de primo-infection ; augmentation des doses d'I.N.H. et premières injections locales de streptomycine n'empêchant pas la fistulisation. Les fistules sont asséchées en deux mois par l'éthionamide.

Observation n° 7 : VIL Jean-Pierre, 13 ans.

Primo-infection et adénopathie récidivante.

Cet enfant a fait une primo-infection en 1959, traitée par I.N.H. pendant 10 mois. Une adénopathie résiduelle a été opérée en Mars 1961. Il s'agissait d'un lymphome tuberculeux.

Son médecin traitant l'envoie à la Consultation le 19.2.1962 parce qu'une adénopathie est de nouveau constatée du côté opéré, et elle s'est fistulisée depuis 2 jours.

L'examen clinique ne montre pas d'autre localisation évidente. La vitesse de sédimentation est à 12/29/79 ; du pus s'écoule de la fistule. L'examen bactériologique mettra en évidence des bacilles acido-alcoolorésistants.

Le traitement comprend, outre un traitement per os d'I.N.H., l'injection in situ d'I.N.H.-hydrocortisone, 4 injections sont pratiquées.

En Mars 1962, un petit orifice persiste à la partie inférieure de la masse sous-maxillaire. Le traitement par injections locales est interrompu à la 4ème injection, et remplacé par l'application de poudre d'éthionamide.

L'enfant est revu en Avril 1962 : le ganglion est fibreux, la cicatrisation de la fistule est bonne. Le traitement local est arrêté, et sera repris cependant en Juillet 1962 sur une cicatrice d'ailleurs en bonne voie de guérison. L'enfant n'a pas été revu depuis.

En résumé : Primo-infection en 1959. Lymphome tuberculeux opéré en Mars 1961. Réapparition d'une adénopathie qui se fistulise en Février 1962. Cette adénopathie est traitée pendant 1 mois par I.N.H.-hydrocortisone, puis par l'éthionamide qui amène la guérison en 1 mois.

Observation n° 8 : MET Claudine, 5 ans.

Primo-infection avec adénite.

L'adénopathie sous-maxillaire droite apparaît en Mai 1962 et est d'abord rattachée à une cause locale car l'enfant est en cours de traitement dentaire. Mais sa persistance, ainsi que l'existence d'une période de fatigue anormale au début de l'année 1962 font rechercher une autre étiologie et poser un timbre tuberculinique.

Le timbre est positif, et bien que l'état antérieur des réactions cutanées à la tuberculine soit ignoré, la primo-infection tuberculeuse est affirmée à cause du contexte.

Cette primo-infection n'a pas de rententissement général : pas de fièvre, peu de fatigue, appétit normal. Radiographie pulmonaire normale.

Le traitement est uniquement local, sur l'adénopathie, pendant 2 mois, injections locales de streptomycine. Un court traitement général par I.N.H. est fait par le médecin traitant pendant 3 mois.

L'enfant est amenée à la Consultation pour la première fois en Janvier 1963, soit 8 mois après l'apparition de l'adénopathie. L'état général est bon, il existe de petites adénopathies axillaires, épitrochléennes, inguinales. Surtout l'adénopathie sous-maxillaire droite persiste, et est fistulisée. Un double traitement est entrepris, général et local par la poudre d'éthionamide.

En Avril 1963, soit 3 mois après, l'enfant est revue : l'adénopathie est imperceptible. La poursuite du traitement est conseillée jusqu'à disparition d'une croûte persistante.

En résumé : Primo-infection révélée par une adénopathie en Mai 1962. Adénopathie évoluant vers la fistulisation. Fistule traitée depuis Janvier 1963 par la poudre d'éthionamide, en bonne voie de guérison en Avril 1963.

Commentaires de ces observations

Dans toutes ces observations, il s'agit d'enfants examinés à la Consultation et traités dans leur famille de façon ambulatoire. Les traite-

ments locaux par la poudre d'éthionamide ne semblent pas avoir été toujours appliqués avec persévérance. La durée de ce traitement est parfois difficile à préciser, les enfants n'ayant pas été ramenés à la date convenue.

Parmi les accidents loco-régionaux du B.C.G., les réactions au point d'injection, abcès ou bourgeon, ont bien réagi au traitement : la cicatrisation a été obtenue en moins d'un mois pour SCH ... (Obs. n°4), en moins de 3 mois pour GRU ... (Obs. n°1).

L'évolution des adénites semble également avoir été influencée : une guérison en moins de 2 mois (Obs. n°1). La durée des traitements ne peut être précisée pour les deux autres enfants (Obs. n°2 et n°3), mais il est probable que l'amélioration a été nette, sinon les enfants auraient été ramenés plus tôt à la Consultation. L'action du traitement paraît certaine.

Parmi les 4 observations d'adénite fistulisée, le traitement est encore actuellement en cours pour l'observation n°8 ; l'évolution est favorable. Restent trois enfants traités : pour l'un d'eux, la guérison a été rapide et définitive (Obs. n°6). Les deux autres (Obs. n°5 et n°8), ont présenté une amélioration très rapide avec assèchement en 2 mois. Des rechutes sont apparues, mais la guérison semble maintenant définitive pour GUE (Obs. n°5) avec un an de recul. Une rechute toute récente est apparue chez VIL ... (Obs. n°7).

En résumé, sur trois traitements d'adénites fistulisées, une fois la guérison a été rapide et définitive, les deux autres fois l'assèchement rapide en 2 mois a été suivi de récides. Ces récides semblent avoir été favorisées par la brièveté du traitement, mal appliqué par des parents négligents. Mais nous reviendrons sur ce problème des rechutes à la fin du chapitre. Dans toutes ces observations d'adénites tuberculeuses, il est bien évident qu'un traitement antituberculeux par voie générale a été entrepris.

NOMS	DATE DU B.C.G. VOIE D'ADMINIS- TRATION	ACCIDENTS LOCAUX	TRAITEMENTS AVANT 1314 Th.	RESULTATS	DUREE DU TRAITEMENT PAR 1314Th	RESULTATS
G. Patrick 6 ans OBS. N° 1	Novembre 1960 Voie I.D. Cuisse gauche	1) abcès local Décembre 1960 2) adénite	O I.N.H. + hydrocortisone	O Fistulisation	3 mois 2 mois	Guérison cicatrice satisfai- sante.
B. François 11 ans OBS. N° 2	Décembre 1960 VOIE I.D.	Adénite Janv. 1961	I.N.H. + hydrocortisone	Fistulisation Févr. 1961	non pré- cisée	cicatrice satisfai- sante en Sept. 1961
L. Françoise 8 ans OBS. N° 3	Mars 1961 scarification épaule G.	Adénite Juin 1961	I.N.H. + hydrocortisone	Fistulisation Juil. 1961	non pré- cisée	cicatrice satisfai- sante en Juin 1962
S. Jeanine 15 ans OBS. N° 4	Mai 1961 Voie I.D.	Lésion locale bourgeonnante	O	O	1 mois	très grosse améliora- tion, croû- te résiduel le plus te- nace.

NOMS	CARACTERES DE L'ADENITE	TRAITEMENTS AVANT ETHIONAMIDE	RESULTATS	DUREE DU TRAITEMENT PAR ETHIONAMIDE	RESULTATS
G. M. Chr. 13 ans OBS. N° 5	Adénite sous-maxil. révélant primo-inf. en Janvier 1960	Streptomycine in situ	fistulisation mai 1960	3 mois	assèchement 2 rechutes { oct. 1960 nov. 1961
D. Jean 13 ans OBS. N° 6	Adénite sous-maxil. au cours de primo- infection, Janv. 1960	Streptomycine + hydrocortisone in situ.	fistulisation Juillet 1961	2 mois	cicatrice satisfaisante
V.J. Pierre 14 ans OBS. N° 7	Adénite récidivant après chirurgie	1) chirurgie 2) isoniazide + hydrocortisone	0 persistance de la fistule	2 mois	assèchement récidive en { Juil. 1962 Mars 1963
M. Claudine 11 ans OBS. N° 8	Adénite au cours de la primo-infec- tion en mai 1962	Streptomycine	fistulisation	3 mois	amélioration en cours

II - CAS RELEVES DANS LA LITTERATURE

Nous n'avons trouvé que deux publications faisant état de traitement des fistules tuberculeuses par le 1314 TH. Ceci semble dû à la relative rareté actuelle des fistules tuberculeuses et à la date récente d'introduction du 1314 TH. Nous verrons d'abord les traitements publiés par M. le Professeur AMSLER et ses collaborateurs, d'Angers, puis ceux publiés par le Docteur J.P. SCHERDING.

Observations de M. le Professeur AMSLER (1).

Observation n° 9 : Mr. D..., 25 ans, élève vétérinaire, présente en Août 1959 une plaie atone au niveau de l'index droit avec, 15 jours plus tard, une importante adénopathie de l'aisselle droite.

A l'examen, la température est à 39° - 39°5, l'adénopathie axillaire est volumineuse, dure et très douloureuse. On constate quelques furoncles du membre supérieur droit.

On fait une ablation chirurgicale des ganglions, l'examen bactériologique met en évidence des staphylocoques, et l'examen histologique révèle qu'il s'agit d'une adénite tuberculeuse non caséuse.

La cuti-réaction faite le 20.IX.1959 est phlycténulaire. La radiographie pulmonaire est normale. Un traitement anti-tuberculeux est entrepris, associant isoniazide et streptomycine.

Le patient est examiné par M. le Professeur AMSLER un mois après le début de cette thérapeutique : la plaie opératoire est cicatrisée, la température vespérale est à 37°, mais la plaie du doigt persiste : c'est une plaie à bords taillés à pic, comme à l'emporte-pièce, de 1 cm. de diamètre, atone, avec un petit exsudat sanieux, sans tendance à la guérison, douloureuse. 4 mois après son apparition, et 3 mois après le début du traitement général, l'état de cette plaie demeure inchangé. Une thérapeutique locale par des applications de pommade de 1314 TH (forme préparée spécialement par le fabricant) est commencée en Décembre 1959, et la guérison obtenue en deux semaines.

En résumé : On constate la guérison en 15 jours par l'application locale de 1314 TH d'un chancre cutané digital de primo-infection tuberculeuse.

Observation n° 10

Chez une femme de 65 ans, Mme C hospitalisée depuis Septembre 1961 pour insuffisance cardiaque, apparaît en Mars 1962 une volumineuse adénopathie sus-claviculaire droite. Elle augmente rapidement de volume sans s'accompagner de signes inflammatoires. Une biopsie, pratiquée en Juin 1962, précise la nature tuberculeuse de l'adénopathie. La radiographie pulmonaire montre alors des opacités des sommets jugées cicatricielles.

Malgré le traitement antituberculeux par voie générale entrepris, une large fistule apparaît sur la cicatrice de la biopsie en Juillet 1962. Elle s'étend progressivement et atteint 8 cm. de diamètre en Septembre 1962 (2 mois après) lorsqu'est entreprise la thérapeutique locale par l'éthionamide. Après deux mois d'application, la plaie est réduite des 3/4, et la suppuration presque guérie ; la cicatrisation est totale 5 mois après, en Décembre 1962.

En résumé : il s'agit d'une plaie et d'une fistule tuberculeuses après biopsie d'adénite tuberculeuse, dont l'extension est importante malgré le traitement par voie générale. On a pu constater l'action très nette de l'éthionamide, appliqué localement, et la guérison totale en 3 mois.

Observation n° 11

C'est celle d'une femme de 72 ans, Mme C adressée à la consultation de Cancérologie d'Angers pour une importante adénopathie sus-claviculaire que l'on croit d'origine cancéreuse. Une biopsie précise l'étiologie tuberculeuse, et la radiographie pulmonaire montre des nodules calcifiés dans les 2 champs qui attestent la réalité d'une atteinte ancienne.

Malgré le traitement général associant isoniazide et streptomycine une ulcération de 5 cm. de diamètre apparaît sur la plaie opératoire, des fistules se forment autour, les plans profonds sont également atteints, infiltrés, caséifiés.

Le traitement local par l'éthionamide est entrepris au début d'Août 1962. Les résultats sont francs quoique lents, ce que peut expliquer l'état général très précaire de la malade.

En 2 mois 1/2, les plaies se nettoient, leur surface diminue, les fistules sont moins profondes, la suppuration est réduite.

En résumé, on constate une sérieuse amélioration en 2 mois 1/2 de traitement par la poudre d'éthionamide d'une fistule et d'une large plaie tuberculeuses, apparues après biopsie d'adénite tuberculeuse, alors que le traitement général était resté sans effet.

Commentaires de ces trois observations

L'action du 1314 TH est particulièrement brillante sur le chancre d'inoculation. Son action est aussi nette sur deux plaies fistuleuses.

Il est bon de rappeler qu'il s'agissait de malades hospitalisés, que l'application du médicament a été correcte et persévérante, et que le contact 1314 TH - plaie a été favorisé par la largeur de la plaie.

Observations publiées par le Dr. J.P. SCHERDING (27,46,47).

Observation n° 12 : Mademoiselle L ... 20 ans.

Cette jeune fille est atteinte de tuberculose pulmonaire depuis l'âge de 9 ans, traitée par pneumothorax bilatéral. Elle fait une rechute à 16 ans, traitée par streptomycine, isoniazide et P.A.S. A 17 ans, (en 1956), une lobectomie supérieure droite laisse persister une poche aérique, suppurée de l'apex, fistulisée dans les bronches, non influencée par une thoracoplastie. En 1957, 1 an après, cette poche suppurée et fistulisée dans les bronches, est ouverte par voie interscapulo-vertébrale. Il existe une large fistule bronchique à sa partie antérieure. Le traitement local habituel par P.A.S. et I.N.H. alternés, n'amène pas la fermeture de la fistule. Les prélèvements restent positifs. En 1958, on commence un traitement local par le 1314 TH en poudre, mis quotidiennement en contact du trajet fistuleux. En

trois semaines, la fistule se ferme. Elle s'ouvrira à nouveau deux fois, pour se refermer avec la reprise du traitement local. En Avril 1959, une greffe musculaire suture la poche. Les plans superficiels sont fermés.

En conclusion, il s'agit d'une jeune fille ayant présenté en 1956 une poche résiduelle de l'apex après lobectomie supérieure droite, suppurée et fistulisée dans les bronches. L'année suivante, la poche est ouverte après échec du traitement local par isoniazide--P.A.S. poursuivi un an. En 1958, 3 mois de traitement local par le 1314 TH suffisent à la fermeture de la fistule. On a noté deux rechutes curables.

L'Observation n° 13 étant à la limite de notre sujet, nous la résumerons brièvement.

Une tuberculose pulmonaire a débuté en 1956 chez Mme V ... âgée de 37 ans. Elle est mal jugulée malgré un traitement par voie générale associant isoniazide, streptomycine et P.A.S., puis éthionamide et néomycine. En 1958, il existe un gros évidement du sommet droit qui est traité par exérèse, thoracoplastie limitée et drainage de Monaldi avec injection locale de 0,95 g. d'éthionamide. La spéléotomie d'abord envisagée est écartée devant les résultats et le 13 Février 1959 on pratique la résection des deuxième et troisième côtes, et du trajet de drainage. Les suites opératoires sont simples.

En conclusion, il s'agit d'une fente cavitaire résiduelle après exérèse traitée par instillation de 1314 TH au moyen d'un drain de Monaldi. Les bons résultats permettent la fermeture.

Nous n'avons pas les observations des autres traitements appliqués par cet auteur. Mais nous savons qu'il a traité par le 1314 TH 3 spéléostomies, 5 mises à plat (dont l'observation n° 13) 1 caverne résiduelle par drain de Monaldi, 1 ulcération de B.C.G. qui avait résisté à l'I.N.H. et à la streptomycine.

D'après ces 10 cas, J.P. SCHERDING note :

1 - "Une rapide négativation des prélèvements au niveau des plaies, les bacilles disparaissant en quelques semaines alors que parfois on avait

noté leur persistance malgré plusieurs mois de traitement par les autres antibiotiques".

2 - "Un nettoyage rapide des plaies avec disparition des sécrétions purulentes, élimination des tissus sphacelés".

3 - "Un bourgeonnement de néo-formation avec un certain degré d'hyper-vascularisation",
et il conclut en disant que l'action locale du 1314 TH lui a paru supérieure à celles des autres anti-tuberculeux.

NOMS	ORIGINE DE LA PLAIE OU FISTU- LE TUBERCULEUSE	TRAITEMENTS AVANT ETHIONAMIDE	RESULTATS	DUREE DU TRAITEMENT PAR ETHIO- NAMIDE	RESULTATS
D... 25 ans OBS. N° 9	Chancrè cutané digital de pri- mo-infection.	Isoniazide par voie générale pdt. 1 mois	0 localement	15 jours	cicatrisation
D... 65 ans OBS. N° 10	Adénite tubercu- leuse fistuli- sée après biop- sie.	Isoniazide + strepto par voie générale pdt. 3 mois.	Extension de la plaie.	3 mois	guérison locale
D... 72 ans OBS. N° 11	Adénite tuber- culeuse fistu- lisée après biopsie.	Isoniazide + strepto par voie générale pdt. 1 à 2 mois	Extension de la plaie.	2 mois et 1/2	très nette amélioration traitement en cours.
L... 20 ans OBS. N° 12	fistule post- opératoire	Isoniazide + strepto + P.A.S. par voie générale Isoniazide + P.A.S. in situ.	0	3 semaines	fermeture de la fistule.
V... 37 ans OBS. N° 13	fente cavitaire résiduelle irri- guée par drain de Manoldi.	0	0	3 mois	cicatrisation permettant la fermeture.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action de la poudre déthionamide sur les fistules tuberculeuses et sur les accidents loco-régionaux du B.C.G.

La poudre d'éthionamide a été essayée sur ces lésions en raison de son action antituberculeuse, bactériostatique et bactéricide, plus grande que celle de la streptomycine quoique moins grande que celle de l'I.N.H. Cette activité a été bien établie par les travaux expérimentaux de M. RIST et par l'étude clinique initiale de M. le Professeur BROUET. Cette activité est particulièrement précieuse du fait de l'absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux usuels. L'emploi local de l'éthionamide est possible du fait de sa faible solubilité dans les milieux organiques, qui garantit le maintien prolongé d'une concentration locale bactéricide et du fait de sa bonne tolérance locale, sans réactions allergiques.

Les fistules tuberculeuses sont la première indication de l'emploi de la poudre d'éthionamide. Elles sont le plus souvent d'origine ganglionnaire, parfois d'origine extra-ganglionnaire. Elles peuvent également compliquer une intervention chirurgicale sur un foyer tuberculeux. L'anatomopathologie des ganglions tuberculeux laisse prévoir que l'action des antituberculeux par voie générale sera médiocre, passé le stade initial de réaction exsudative. Les phénomènes de caséification, de sclérose, les remaniements vasculaires rendant le bacille de Koch peu accessible aux corps chimiques véhiculés par voie sanguine. Les traitements locaux faciles à appliquer sur ces lésions superficielles sont donc particulièrement indiqués. Les divers antituberculeux ont été essayés en injections in situ, souvent

associés à des corticoïdes. Ils n'empêchent pas toujours l'évolution vers la fistulisation. L'éthionamide a été essayé sur ces fistules ganglionnaires et sur des fistules d'autres origines.

Les accidents loco-régionaux de la vaccination par le B.C.G. constituent une autre indication de la poudre d'éthionamide.

Ces accidents sont exceptionnels : 1°/‰ sur les 181.000 vaccinations faites en France entre 1954 et 1955. Ils peuvent être en partie évités par une technique rigoureuse : injection strictement intra-dermique d'une dose convenable, longueur des traits de scarification en rapport avec l'âge. Il est moins facile d'agir sur d'autres facteurs favorisant ces complications : souche vaccinale plus virulente, jeune âge du sujet. De toute façon, ces accidents sont bénins, qu'il s'agisse des adénopathies ou des abcès locaux. L'évolution spontanée vers la guérison est habituelle. Toutefois si on n'observe jamais les longues évolutions chroniques désespérantes des adénopathies à bacilles de Koch, la guérison peut demander plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Il est donc souhaitable de pourvoir abréger la durée de ces incidents.

Nous avons rassemblé 21 observations de traitement local par la poudre d'éthionamide d'accidents tuberculeux.

Ces traitements ont porté sur 5 accidents loco-régionaux de vaccination par le B.C.G. (4 cas personnels et 1 cas cité par J.P. SCHERDING) sur un chancre cutané de primo-infection, sur 6 adénites tuberculeuses fistulisées (4 cas personnels et 2 cas rapportés par M. le Professeur AMSLER), et enfin 9 fistules post-opératoires.

L'éthionamide a été utilisé en poudre ou en suspension dans du sérum physiologique. Il a toujours été bien toléré, bien que parfois un peu irritant. Il n'a jamais provoqué de réactions allergiques. Son application sur les plaies et fistules tuberculeuses a entraîné une stérilisation rapide des prélèvements, un nettoyage des plaies, un bourgeonnement des tissus favorisant la cicatrisation. L'action est plus nette sur les plaies largement exposées que sur les fistules étroites, rapidement fermées mais récidivantes.

Pour le chancre de primo-infection (Obs. n°9), la guérison a été obtenue de façon spectaculaire, en trois semaines.

Parmi les 6 adénopathies fistulisées, 3 (Obs. n°6,10,11) ont évolué rapidement vers la guérison sans rechute. Le traitement n'a pas empêché la récurrence dans 2 cas (Obs. n°5,7). La thérapeutique par l'éthionamide était encore en cours dans un cas (Obs. n°8).

Sur les 9 fistules post-opératoires, l'éthionamide a agi nettement alors même que d'autres médications anti-tuberculeuses étaient restées inefficaces.

La durée du traitement a été de deux mois en moyenne, ce qui contraste avec la lenteur des évolutions sous antibiothérapie par la seule voie générale. Il semble donc que de telles applications locales de poudre d'éthionamide, faciles à mettre en oeuvre, bien tolérées et efficaces, doivent être associées à l'antibiothérapie générale dans le traitement des plaies et fistules tuberculeuses.

Quant aux 5 accidents loco-régionaux du B.C.G., leur évolution a été raccourcie ; l'action a été plus nette sur les bourgeons ou les abcès locaux que sur les adénites. La poudre d'éthionamide paraît hâter nettement la cicatrisation.

En résumé, la poudre d'éthionamide constitue un apport thérapeutique intéressant dans le traitement des accidents loco-régionaux de la vaccination par le B.C.G. et surtout dans le traitement des plaies et fistules tuberculeuses dont l'évolution est considérablement raccourcie.

Vu le Président de Thèse

Professeur G. BROUET

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 -- AMSLER (R.), ROYER (G.), et TENAILLEAU (A.)

Utilisation de l'éthionamide en poudre dans le traitement local de certaines tuberculoses externes. Gazette Med. de France 70, n° 3, 10.2.1963.

- 2 - BAZIN (F.)

Leçons théoriques et cliniques sur la scrofule considérée en elle-même et dans ses rapports avec la syphilis, la dartre et l'arthritisme. Paris, 1861.

- 3 - BOYER (Chr.)

Contribution à l'étude chimique et bactériologique de l'éthionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. Thèse, Marseille 1961.

- 4 - BROCARD (H.), DESVIGNES (P.), BRINCOURT (J.) et BEUST (M.)

Traitement d'une méningite tuberculeuse survenue au cours d'un traitement antibiotique prolongé. Rev. Tub. 23, 106, 1959.

- 5 - BROUET (G.)

Thioamide de l'acide α éthyl-isonicotinique (1314 TH). Etude clinique. Nouveaux Med. antituberculeux. (Symposium). Bull. Un. Int. Tuberc. 28, 228 (1958).

- 6 - BROUET (G.)

Intérêt thérapeutique du thioamide de l'acide α éthyl-isonicotinique dans la tuberculose pulmonaire. Bull. Acad. Nat. Med. 142, 836 (1959).

- 7 - BROUET (G.)

L' α éthyl-thio-isonicotinamide. Résultats cliniques. Rapport. XVème Conf. Int. Tuberc. Istanbul. Bull. Int. Tuberc. 29, 577 (1959).

- 8 - BROUET (G.), MARCHE (J.), RIST (N.), CHEVALIER (R.J.) et LE MEUR (G.)
Observation of the antituberculous activity of alpha-éthyl-thio-isonicotinamide in tuberculosis in humans. Am. Rev. Tuberc. 79, 6, 18 (1959).
- 9 - BROUET (G.), MARCHE (J.), RIST (N.), CHEVALIER (J.) et LE MEUR (G.)
Etude préliminaire de l'activité du thioamide de l'acide éthyl-isonicotinique (1314 TH) dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme. Rev. Tuberc. 23, 36 (1959).
- 10 - BROUET (G.), MARCHE (J.)
Indications du thioamide de l'acide éthyl-isonicotinique. Sem. Hôpitaux 36, n° 46, 4.X.1960, 2449.2457.
- 11 - CHASSAGNE (P.)
Vaccins et Serums. Paris 1961, DOIN, Edit.
- 12 - CHEVRE (A.)
Contribution à l'étude de l'éthionamide dans la tuberculose pulmonaire. Thèse, Rennes 1961.
- 13 - CHIBNEFF (S.)
Contribution à l'étude du traitement des adénopathies tuberculeuses par la streptomycine locale. Thèse, Paris 1951.
- 14 - CHORINE (V.)
Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre Mycobacterium. C.R. Acad. Sci. 220, 150 (1945).
- 15 - COLAS (A.)
Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'éthionamide. Thèse, Lyon 1960.
- 16 - COURCOUX (A.), MEYER (A.), NICO (J.P.)
Technique des tuberculino-réactions et de la vaccination par le B.C.G. Masson, Edit. Paris.
- 17 - DEBRE (R.) et LELONG (M.)
Pédiatrie. Flammarion Edit. Paris.
- 18 - Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Tuberculose, Pédiatrie, O.R.L.
- 19 - FOUQUET (J.), HEIMAN (V.), RIST (N.), GRUMBACH (F.) et LIBERMAN (C.)
Méningite tuberculeuse à germes résistants d'emblée à l'isoniazide et à la streptomycine. Rev. Tuberc. 22, 540, 1958.

- 20 - GARDNER (T.S.); WENIS (E.) et LEE (J.)

Synthesis of compounds for chemotherapy of tuberculosis IV.
The amine function. J. Organic. Chem. 19, 753 (1954).

- 21 - GILLES (Saint-Ange)

Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger. Paris 1954.
Accidents du B.C.G.

- 22 - GRIMBERG (A.)

Traitement des fistules tuberculeuses par l'extrait bacillaire colloïdal. Thèse, Paris 1924.

- 23 - GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEV (M.), CALS (S.) et CALVELS (S.)

Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau (C.R. Acad. Sci. 242, 2187, 1956).

- 24 - GRUNBERG (E.) et LEIWANT (B.)

Antituberculous activity in vivo of nicotinaldehyde. Thio-semicarbazone and its isomers. Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 77, 47, 1951.

- 25 - GRUNBERG (E.) et SCHNITZER (R.J.)

Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice. Quart. Bul. Sea View Hosp. 13-3 (1952).

- 26 - HENRIOT (C.)

Contribution à l'étude des complications oculaires imputées à la vaccination par le B.C.G. Thèse, Paris 1956.

- 27 - JOLY (H.) et SCHERDING (J.P.)

Le 1314 TH dans la chirurgie de la tuberculose pulmonaire. Presse Médicale, 67, 43, 19, IX, 1959, pp. 1600.

- 28 - LANDOUZY (L.)

Le toucher des écouvilles. Masson, Edit. Paris 1907.

- 29 - LEROUX (R.), GAUTHIER-VILLARS (P.) et BUSSE (F.)

Anatomie pathologique. Microscopie pratique. Masson, Edit. Paris 1959.

- 30 - LEVADITI (C.), GIRARD (A.), VAISMAN (A.) et RAY (A.)

Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse de la bêta-pyridine aldéhyde thiosemicarbazone. C.R. Acad. Sci. 231, 1174 (1950).

31 - LIBERMAN (D.), RIST (N.), GRUMBACH (F.), CALS (S.)

Sur les relations entre la concentration chimique et le pouvoir tuberculostatique des thio-amides isonicotiniques substitués.
Bull. Soc. Chim. Biol. 39, 1195 (1957).

32 - MANDE (R.)

Manuel pratique de vaccination par le B.C.G. Préface du Pr.
DEBRE, Masson Edit. Paris 1954.

33 - MARFAN (A.B.)

Tuberculose externe. In Arch. Gen. Med. Mars-Avril 1956.

34 - MARFAN (A.B.)

Clinique des Maladies de la 1ère Enfance, Paris 1931, Masson Ed.

35 - MARFAN (A.B.)

La scrofule. Extraits An. Inst. Pasteur, Oct. 1938, 9, 61.
p. 325. Paris, Masson in 8, 1938.

36 - MAUBOUSSIN (J.)

Traitement des adénopathies tuberculeuses par le colophylum.
Thèse, Paris 1947.

37 - MODJAHEDI (N.)

A propos des incidents et accidents de la vaccination par le
B.C.G. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger, Paris 1957.

38 - MELTZER (R.I.), LEWIS (A.D.) et KING (J.A.)

Antituberculous substances I.V. Thioamides. J. Amer. Chem. Soc.
77, 4062, (1955).

39 - NITTI (V.)

La thioamide dell'acido et il isonicotino e le sua attività
anti mico batterica in vitro. Arch. di Tisiol. 14, 819 (1959).

40 - NITTI (V.) et MEOLA (G.)

L'attività battericida in vitro delle tioamide dell'acido -
etil-isonicotino. Riv. Ist. Sier. I tol 1959.

41 - POUPY (J.L.)

A propos de quelques problèmes posés par le B.C.G. Thèse,
Paris 1961.

42 - RICHARD (A.)

Adénopathies tuberculeuses. Rev. Tub. VI, Janv. 1941, 5ème série.

43 - RIST (N.)

L'activité antituberculeuse de l'éthionamide (l'alpha-éthyl-isonicotinamide ou 1314 TH). Etude expérimentale et clinique. Tub. Res. Vol. 10, 69, 1960, Karger, Basel, New-York, Edit.

44 - RIST (N.), GRUMBACH (F.), et LIBERMAN (D.)

Un nouveau médicament antituberculeux : le thioamide α éthyl-isonicotinique ou 1314 TH. Bases expérimentales de son utilisation chimique. Presse Med. 67, 625, (1959).

45 - ROUSSY (G.), LEROUX (F.), OBERLIN (C.)

Précis d'anatomie pathologique. Masson Edit. Paris.

46 - SCHERDING (J.P.)

Bilan clinique après un an d'utilisation du 1314 TH dans la station de Passy. Bull. et Mem. Soc. Med. Passy, 25, n° 47, 1959.

47 - SCHERDING (J.P.)

Symposium sur les acquisitions récentes en chimiothérapie. In le poumon et le coeur. 15, n° 10, 1075. Décembre 1959.

48 - TROISIER (J.), BARIETY (M.)

Les ganglions au cours de la primo-infection tuberculeuse du jeune adulte. Rev. Tub. VI, Janvier 1941.

49 - USTVEDT (H.J.)

La réaction locale dans la vaccination par le B.C.G. Bull. O.M.S. 2, 492, (1950).

50 - VASSILOPOULOS (A.)

Contribution à l'étude du traitement des adénopathies tuberculeuses. Thèse, Paris 1952.

51 - VERAN (P.)

Sur le 1314 TH. (Discussion). Rev. Tuberc. 23, 299, (1959).

TABLE DES MATIERES

	Pages
- Introduction	
- Chapitre I.	L'Ethionamide 2
	- historique
	- propriétés physico-chimiques
	- activité antituberculeuse in vitro
	- " " in vivo
	- expérimentation clinique
	- usage local.
- Chapitre II.	Adénites tuberculeuses ; leur fistulisation
	fistules tuberculeuses d'autres origines .. 11
	- historique
	- anatomie pathologique
	- clinique
	- diagnostic
	- traitement
	- fistules extra-ganglionnaires.
- Chapitre III.	Accidents loco-régionaux du B.C.G. 22
	- le B.C.G.
	- techniques de vaccination
	- accidents.
- Chapitre IV.	Observations 28
- Conclusions	
- Bibliographie	
